·论著·

原发性高血压患者血压昼夜节律与血浆 ox-LDL/β2GPI 复合物及颈动脉粥样硬化的相关性研究

吕露露，祝万洁，肖明洋，李祎珂，张娟*

450000 河南省郑州市，郑州大学第二附属医院心血管内科

*通信作者：张娟，主任医师；E-mail：sahzj@zzu.edu.cn

【摘要】 **背景** 原发性高血压患者的血压水平控制不佳可导致心血管并发症和靶器官损伤，目前我国临床实践中对血压昼夜节律干预较少，且缺乏有效的血清学指标评估高血压患者的心血管疾病风险。**目的** 探讨原发性高血压患者的血压昼夜节律异常与血浆氧化的低密度脂蛋白（ox-LDL）/β2-糖蛋白Ⅰ（β2GPI）复合物水平、超敏C反应蛋白（hs-CRP）、白介素6（IL-6）及颈动脉粥样硬化的相关性。**方法** 选取2024年1—6月在郑州大学第二附属医院心血管内科和高血压门诊就诊的原发性高血压患者208例为研究对象，行24 h动态血压监测并根据夜间血压下降率把研究对象分为3组：勺型组（83例）、非勺型组（83例）和反勺型组（42例）。收集入组患者的一般资料，进行血糖、肾功能、肝功能、血脂、甲状腺功能、电解质、IL-6、hs-CRP、ox-LDL/β2GPI复合物等指标的检测，进行颈部血管超声检查。最后进行数据收集和统计学处理，分析血压昼夜节律紊乱与血浆ox-LDL/β2GPI复合物水平、hs-CRP、IL-6及颈动脉粥样硬化程度之间的相关性，采用多因素Logistic回归分析来探讨原发性高血压患者颈部血管斑块形成的影响因素。**结果** 3组患者性别、年龄、BMI、吸烟、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、糖化血红蛋白比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。非勺型组、反勺型组患者hs-CRP、IL-6、ox-LDL/β2GPI复合物水平及颈部血管斑块占比均高于勺型组，反勺型组患者hs-CRP水平高于非勺型组（P<0.05）。Pearson相关性分析结果显示，hs-CRP、IL-6、ox-LDL/β2GPI复合物与nSBP均呈正相关（r=0.424、0.245、0.480，P<0.05）。多因素Logistic回归分析结果显示，nSBP（OR=1.091，95%CI=1.007~1.182）、hs-CRP（OR=5.141，95%CI=1.700~15.541）、ox-LDL/β2GPI复合物（OR=1.033，95%CI=1.023~1.044）是原发性高血压患者颈部血管斑块形成的独立危险因素（P<0.05）。**结论** 血压昼夜节律异常的原发性高血压患者炎症因子水平更高，颈动脉粥样硬化程度更重，血浆ox-LDL/β2GPI复合物水平更高。血浆ox-LDL/β2GPI复合物有望作为预测原发性高血压患者心血管疾病风险的指标。

【关键词】 原发性高血压；昼夜节律；超敏C反应蛋白；氧化的低密度脂蛋白/β2-糖蛋白Ⅰ复合物；颈动脉粥样硬化性疾病；相关性研究

【中图分类号】 R 544.1 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0324

Correlation Analysis of the Circadian Rhythmicity of Blood Pressure with Ox-LDL/β2GPI Complex and Carotid Atherosclerosis in Patients with Essential Hypertension

*LYU Lulu, ZHU Wanjie, XIAO Mingyang, LI Yike, ZHANG Juan**

Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, *China*

**Corresponding author: ZHANG Juan, Chief physician; E-mail: sahzj@zzu.edu.cn*

【Abstract】 **Background** Poor control of blood pressure in patients with essential hypertension can lead to cardiovascular complications and end-organ damage. Nowadays, there are few interventions on the circadian rhythmicity of blood pressure in clinical practice and lack of effective serologic indicators to assess the risk of cardiovascular disease in hypertension patients. **Objective** To investigate the correlation between circadian rhythmicity of blood pressure and oxidized low-density

基金项目：河南省医学科技攻关项目（LHGJ20220438）

引用本文：吕露露，祝万洁，肖明洋，等. 原发性高血压患者血压昼夜节律与血浆ox-LDL/β2GPI复合物及颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0324.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

LYU L L, ZHU W J, XIAO M Y, et al. Correlation analysis of the circadian rhythmicity of blood pressure with Ox-LDL/β2GPI complex and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension［J］. Chinese General Practice, 2024.［Epub ahead of print］.

lipoprotein/β2-glycoprotein I complex（ox-LDL/β2GPI complex），highly sensitive C-reactive protein（hs-CRP），interleukin-6（IL-6）and carotid atherosclerosis（CAS）in patients diagnosed with essential high blood pressure. **Methods** A total of 208 patients who were diagnosed with essential high blood pressure and treated in the Department of Cardiovascular Medicine of the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2024 to June 2024 were selected to undergo the measure of 24-hour blood pressure and were categorized into three groups according to the reduction of nighttime blood pressure: dipper（83 cases），non-dipper（83 cases）and anti-dipper（42 cases）groups. We collecte the general data of patients in each group and examine levels of lipids，glucose，liver function，kidney function，thyroid function，electrolyte，IL-6，hs-CRP，ox-LDL/β2GPI complex，etc. Then the ultrasound examination was performed to evaluate the carotid plaque. Finally，data collection and statistical processing were performed to analyze the correlation between circadian rhythmicity of blood pressure and levels of ox-LDL/β2GPI complex，hs-CRP，IL-6 and atherosclerotic carotid plaque. **Results** There was no statistically significant difference in gender，age，BMI，smoking，total cholesterol，triacylglycerol，high-density lipoprotein，low-density lipoprotein and glycated hemoglobin among the 3 groups（$P>0.05$）. Compared with the patients with dipper pattern of hypertension，the non-dipper and anti-dipper pattern of hypertension patients had higher levels of hs-CRP，IL-6，ox-LDL/β2GPI complex，and higher incidence of atherosclerotic carotid plaque（$P<0.05$）. Besides，the anti-dipper group had higher levels of hs-CRP than the non-dipper group（$P<0.05$）. The Pearson correlation analysis results showed that hs-CRP，IL-6，ox-LDL/β2GPI complex were positively correlated with nSBP（$r=0.424，0.245，0.480$；$P<0.05$）. Multivariate Logistic regression analysis showed that nSBP（$OR=1.091$，95%CI=1.007-1.182），hs-CRP（$OR=5.141$，95%CI=1.700-15.541），and ox-LDL/β2GPI complex（$OR=1.033$，95%CI=1.023-1.044）were independent influencing factors to the CAS in patients with essential hypertension（$P<0.05$）. **Conclusion** Our findings suggest essential hypertension patients with abnormal circadian rhythmicity have higher levels of inflammatory factors，carotid atherosclerosis，and plasma ox-LDL/β2GPI complex. Plasma ox-LDL/β2GPI complex is expected to serve as a predictor of cardiovascular disease risk in patients with essential hypertension.

【Key words】 Essential hypertension；Circadian rhythm；hs-CRP；ox-LDL/β2GPI complex；Carotid atherosclerotic diseases；Correlation study

血压异常升高是心脑血管疾病的主要危险因素之一，寻求早期干预指标并开展有效的防治措施以降低高血压带来的危害已成为全球公共卫生的一项重要任务[1]。正常人体中血压一直处于动态变化中，有明显的 24 h 昼夜节律，可以依据夜间血压下降率把高血压分为勺型、非勺型、反勺型和超勺型。在多种分型中，夜间血压下降不良的非勺型和反勺型血压节律被认为与靶器官损伤和心脑血管疾病死亡风险的发生密切相关[2-3]，夜间收缩压平均值（night systolic blood pressure，nSBP）被认为和心血管相关疾病风险关联性最强[4]。持续的血压升高状态可能对血管内皮造成损伤，引发局部炎症反应，使血管结构和功能发生改变，继而导致动脉粥样硬化性疾病的发生[5]。颈动脉内膜中层厚度（carotid artery intima-media thickness，cIMT）可以作为衡量动脉粥样硬化早期阶段的标志物，并评估全身血管性疾病风险[6-7]。多项研究提示炎症反应在高血压导致靶器官损害和心脑血管疾病的发病机制中起到了重要作用，炎症指标白介素 6（interleukin 6，IL-6）和超敏 C 反应蛋白（high-sensitivity C-reactive protein，hs-CRP）可作为心血管疾病事件的预测因子[8-9]。

氧化的低密度脂蛋白（oxidized low-density lipoprotein，ox-LDL）能调节巨噬细胞摄取脂质加速，导致泡沫细胞形成，在动脉粥样硬化斑块的形成过程中起重要作用[10]。部分 ox-LDL 能与 β2-糖蛋白 I（beta 2-glycoprotein I，β2GPI）通过共价键形成稳定的 ox-LDL/β2GPI 复合物，该稳定复合物已在自身免疫性疾病患者的血液标本中检测到并用来预测自身免疫性疾病患者并发心血管性疾病的风险[11]。也有研究表明，ox-LDL/β2GPI 复合物可能与冠状动脉粥样硬化性疾病的严重程度和不良结局相关[12-13]，但是该复合物对评价不同昼夜节律的原发性高血压患者并发心血管疾病的风险是否有指导意义尚缺乏研究。本研究旨在探讨血压昼夜节律与 ox-LDL/β2GPI 复合物及颈动脉粥样硬化的相关性，以期寻找原发性高血压患者并发心血管疾病风险的早期血清学标志物。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2024 年 1—6 月在郑州大学第二附属医院高血压门诊和心血管内科就诊的 208 例原发性高血压患者为研究对象。纳入标准：（1）年龄 18~80 周岁。（2）符合《中国高血压防治指南（2018 年修订版）》[14]诊断标准：①诊室血压，在未使用降压药物的情况下，非同日 3 次测量收缩压（SBP）≥ 140 mmHg（1

mmHg=0.133 kPa）和/或舒张压（DBP）≥ 90 mmHg；②动态血压监测，24 h 血压≥ 130/80 mmHg，或日间血压≥ 135/85 mmHg，或夜间血压≥ 120/70 mmHg。（3）未服用降压药物或停用降压药物 2 周以上。排除标准：继发性高血压；糖尿病；自身免疫性疾病；睡眠呼吸暂停低通气综合征；临床症状明显的心脏性疾病；严重心律失常；甲状腺功能异常；重要脏器功能严重受损；严重的精神系统疾病、免疫缺陷性疾病、肿瘤或血液系统疾病；急慢性传染性疾病；近期重大手术史；妊娠或哺乳期女性；临床病例资料不完整者[15]。该项研究经过郑州大学第二附属医院伦理委员会批准（伦理审查批件号：KY2024110），入组患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 实验室检验：收集患者的一般资料（包括性别、年龄、入院时间、身高、体质量、高血压病史、其他病史、吸烟饮酒情况等）。禁食 8 h 以上采集清晨空腹静脉血，测定 hs-CRP、IL-6、血脂四项、糖化血红蛋白、肝功能、肾功能、甲状腺功能、电解质等指标，使用酶联免疫检测试剂盒（上海源橘，YJ790322）测定人血浆 ox-LDL/β2GPI 复合物水平。

1.2.2 动态血压检查：入组患者使用美国迪姆 DMS-ABP2 型动态血压监测仪行 24 h 血压监测，设定动态血压监测仪参数为日间 06：00~22：00，夜间 22：00~ 次日 6：00。设定日间时间段每隔 30 min 测量和记录 1 次血压数值，夜间时间段每 60 min 测量和记录 1 次血压数值。进行动态血压监测前对患者行双侧上臂血压值测量，若患者双侧上臂血压数值差 <10 mmHg，选择非优势侧手臂佩带动态血压监测仪；对于双侧上臂血压值相差≥ 10 mmHg 的患者，选血压较高侧佩带动态血压监测仪[16]。选择适合患者上臂围度的袖带在肘窝上 2~3 cm 绑定，松紧度以可容纳 1 指宽度为宜。正式测量前打开血压监测仪开关进行手动测量，以确保血压仪可正常工作，叮嘱患者在动态血压监测仪自动测量血压时不要进行手臂活动，并保持袖带位置与心脏在同一水平。请经验丰富的医师于 24 h 血压测量结束后进行血压数值的校正分析，最终选取 24 h 内日间血压读数≥ 22 个、夜间血压读数≥ 5 个、平均全天有效血压读数≥ 70% 的患者入组。计算日间平均收缩压（mean daytime systolic blood pressure，dSBP）、夜间平均收缩压（mean nighttime systolic blood pressure，nSBP），计算夜间血压下降率 =（dSBP-nSBP）/dSBP×100%。根据计算结果把入组高血压患者分为勺型组 83 例（10%~20%）、非勺型组 83 例（0~9.9%）和反勺型组 42 例（<0）3 组。

1.2.3 颈动脉超声检查：应用 Hitachi-AlokaLisendo880 超声仪进行经皮超声检查，扫查入组患者的双侧颈总动脉、颈总动脉分支处和颈内外动脉的管壁、管腔内径、内膜－中层厚度（IMT）、斑块形成情况。选取颈总动脉远段（分叉点下方 1.0~1.5 cm 范围），垂直血管壁长轴测量内膜内缘至中膜外缘，记录内中膜最厚值；在不同心动周期的舒张末期测定 cIMT，测量 3 次取平均值。测量 cIMT 数值在 0.9~1.3 mm 之间的定义为颈动脉内中膜增厚，IMT ≥ 1.3 mm 定义为颈动脉斑块形成，最终记录 cIMT 正常者为无斑块组，内中膜增厚和/或斑块形成者为有斑块组[17]。

1.3 统计学处理

使用SPSS 26.0统计学软件进行数据的统计学描述、差异性比较和相关性分析，定义 P 值（显著性检验的界值）<0.05 为差异有统计学意义。计数资料以百分率（%）表示，组间比较使用 χ^2 检验；正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用单因素方差分析；不符合正态分布的计量资料以 M（P_{25}，P_{75}）表示，组间比较使用秩和检验。采用 Pearson 相关性分析；应用多因素 Logistic 回归分析来探讨原发性高血压患者颈部血管斑块形成的影响因素。

2 结果

2.1 一般资料比较

3 组患者性别、年龄、BMI、吸烟、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、糖化血红蛋白比较，差异均无统计学意义（P>0.05），见表 1。

2.2 hs-CRP、IL-6、ox-LDL/β2GPI 复合物、颈部血管斑块比较

3 组患者 hs-CRP、IL-6、ox-LDL/β2GPI 复合物、颈部血管斑块比较，差异均有统计学意义（P<0.05）；其中非勺型组、反勺型组患者 hs-CRP、IL-6、ox-LDL/β2GPI 复合物水平及颈部血管斑块占比均高于勺型组，反勺型组患者 hs-CRP 水平高于非勺型组，差异有统计学意义（P<0.05），见表 2。

2.3 nSBP 与 hs-CRP、IL-6 和 ox-LDL/β2GPI 复合物的 Pearson 相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示，hs-CRP、IL-6、ox-LDL/β2GPI 复合物与 nSBP 均呈正相关（r=0.424、0.245、0.480，P<0.05），见表 3。

2.4 原发性高血压患者颈部血管斑块形成影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以原发性高血压患者是否有颈部血管斑块为因变量（赋值：无 =0，有 =1），以单因素分析中差异有统计学意义的变量 nSBP、hs-CRP、IL-6、ox-LDL/β2GPI 复合物（赋值均为实测值）为自变量进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，nSBP（OR=1.091，95%CI=1.007~1.182）、hs-CRP（OR=5.141，



表1 3组间一般资料比较
Table 1 Comparison of general information among three groups

组别	例数	性别[例(%)]		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m²)	吸烟[例(%)]		TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	TG[M(P_{25},P_{75}),mmol/L]	HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	HbA_{1c}($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
		男	女			是	否					
勺型组	83	38(45.8)	45(54.2)	58.1±12.2	21.3±1.5	13(84.3)	70(15.7)	4.09±1.13	1.30(0.96,1.64)	1.27±0.28	2.55±0.96	5.72±0.39
非勺型组	83	47(56.6)	36(43.4)	57.8±10.5	21.2±1.6	17(79.5)	66(20.5)	4.09±0.89	1.23(0.87,1.69)	1.25±0.30	2.56±0.71	5.70±0.36
反勺型组	42	16(38.1)	26(61.9)	58.7±9.2	21.6±1.4	14(66.7)	28(33.3)	4.34±1.38	1.43(1.04,1.82)	1.33±0.33	2.67±1.09	5.75±0.38
检验统计量值		4.260[a]		0.098	1.000	5.258[a]		0.840	2.107[b]	1.132	0.270	0.261
P值		0.119		0.907	0.370	0.072		0.433	0.349	0.324	0.764	0.771

注:TC=总胆固醇,TG=三酰甘油,HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇,HbA_{1c}=糖化血红蛋白;[a]为χ^2值,[b]为H值,余检验统计量值为F值。

95%CI=1.700~15.541)、ox-LDL/β2GPI复合物(OR=1.033,95%CI=1.023~1.044)是原发性高血压患者颈部血管斑块形成的独立危险因素(P<0.05),见表4。

表2 3组间hs-CRP、IL-6、ox-LDL/β2GPI复合物、颈部血管斑块比较
Table 2 Comparison of hs-CRP,IL-6,ox-LDL/β2GPI complex,and carotid plaque among three groups

组别	例数	hs-CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	IL-6($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	ox-LDL/β2GPI复合物($\bar{x}\pm s$,ng/L)	颈部血管斑块[例(%)]
勺型组	83	2.04±0.75	3.16±1.10	273.89±42.17	45(54.2)
非勺型组	83	2.59±0.84[a]	3.80±1.30[a]	298.62±52.01[a]	62(74.7)[a]
反勺型组	42	2.90±0.90[ab]	4.17±1.41[a]	305.43±59.83[a]	33(78.6)[a]
F(χ^2)值		18.108	10.594	7.515	10.946[c]
P值		<0.001	<0.001	0.001	0.004

注:hs-CRP=超敏C反应蛋白,IL-6=白介素6,ox-LDL/β2GPI=氧化的低密度脂蛋白/β2-糖蛋白I;[a]表示与勺型组比较P<0.05,[b]表示与非勺型比较P<0.05;[c]为χ^2值。

表3 nSBP与hs-CRP、IL-6和ox-LDL/β2GPI复合物的Pearson相关性分析
Table 3 Pearson correlation analysis of nighttime systolic blood pressure with hs-CRP,IL-6,and ox-LDL/β2GPI complex

项目	r值	P值
hs-CRP	0.424	<0.001
IL-6	0.245	0.044
ox-LDL/β2GPI复合物	0.480	<0.001

表4 颈部血管斑块影响因素的多因素Logistic回归分析
Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting carotid plaque

变量	B	SE	Wald χ^2值	P值	OR(95%CI)
nSBP	0.087	0.041	4.575	0.032	1.091(1.007~1.182)
hs-CRP	1.637	0.564	8.413	0.004	5.141(1.700~15.541)
IL-6	0.107	0.164	0.427	0.514	1.113(0.807~1.534)
ox-LDL/β2GPI复合物	0.033	0.005	42.562	<0.001	1.033(1.023~1.044)

3 讨论

本研究旨在探讨血压变异性与炎症指标、血浆ox-LDL/β2GPI复合物水平及颈动脉粥样硬化的相关性,以期寻找早期标志物干预心血管疾病进程。本研究纳入208例原发性高血压患者,并排除了可能影响心血管疾病的其他变量,如性别、年龄、吸烟史、血脂和血糖差异。以颈部血管斑块情况作为心血管风险标志物,强调不同昼夜节律类型对血管性疾病风险的影响。研究表明,血压昼夜节律异常的非勺型和反勺型高血压患者具有更高的颈部血管斑块水平、更高的炎症因子水平,且血浆ox-LDL/β2GPI复合物水平更高。

高血压的防治工作在临床中备受重视。相较于诊室血压,动态血压监测结果对预测心脑血管事件和死亡更有价值[18]。过去的临床诊疗主要以日间血压或晨峰血压作为参照标准来制订降压药物治疗方案,而忽视了长期血压昼夜节律异常带来的危害。近年来针对动态血压监测结果的研究逐渐增多,临床工作者意识到昼夜节律紊乱特别是nSBP持续升高对原发性高血压患者靶器官的损害,也开始尝试调节血压节律比如调整给药时间(清晨醒来和晚上睡前两个服药时间)来探究心血管事件发生率的变化。一项针对19 084例高血压患者的多中心、对照、前瞻性试验表明,高血压患者每日睡前服用降压药物可改善夜间血压水平和显著减少主要心血管事件结局(包括心血管事件死亡、心肌梗死、冠状动脉血管血运重建、心力衰竭、脑卒中)的发生率[19]。然而也有试验研究发现没有足够的证据确定哪种给药时间对心血管结局或其导致的不良事件更有利[20-21]。本项研究表明血压昼夜节律异常的原发性高血压患者颈动脉粥样硬化程度更严重,并且nSBP是颈部血管斑块形成的独立危险因素,提示进一步调整降压方案来维持良好的血压昼夜节律的必要性。

高血压和炎症反应两者之间关系密切,过去几十年,炎症标志物IL-6和hs-CRP一直被认为与心血管事件的主要复合终点、心血管疾病死亡率以及全因死亡率显著相关,相比于血脂指标,炎症因子更能预测未来心血管事件和死亡的风险[22]。一方面,长期的血压升高

状态能够对血管内皮造成损伤，导致机体炎症反应水平增高，进而影响动脉血管的结构和功能；另一方面，炎症反应可引起血管结构和功能发生永久性变化，比如不可逆的纤维化和细胞死亡[23]。血压升高和炎症反应两者之间可能互为因果关系。目前缓解炎症的干预措施，例如基因敲除或给予抑制炎症介质的药物，可显着减轻高血压导致的肾脏和血管损伤以及对中枢神经系统的影响[8]，本研究根据血压昼夜节律把原发性高血压进行分型，证明了血压昼夜节律紊乱的原发性高血压患者炎症因子水平更高、颈部血管斑块程度更重，提示控制炎症反应对降低高血压患者心血管疾病风险的重要性，对高血压患者降压联合抗炎治疗以改善疾病预后具有指导意义。

ox-LDL 具有促炎性和高度免疫原性，能促进动脉粥样硬化的发生[11]，但体内 ox-LDL 水平不易被准确测定。部分 ox-LDL 可以和内源性 β2GPI 通过特定配体共价形成相对稳定的 ox-LDL/β2GPI 复合物，这些复合物可以在动脉内膜中形成并释放到循环中。ox-LDL/β2GPI 复合物可以在冠状动脉疾病患者中检测到[24]，研究表明 ox-LDL/β2GPI 复合物能诱导巨噬细胞分化为泡沫细胞，同时激活细胞表达组织因子、细胞因子、趋化因子、生长因子等，导致动脉粥样硬化病变的发展，加速动脉粥样硬化血栓形成[25]。

ox-LDL/β2GPI 复合物也被认为是一种促动脉粥样硬化性自身抗原，在多种可致心血管并发症的自身免疫性疾病患者中发现抗 ox-LDL/β2GPI 复合物的自身抗体[11]。本研究发现随 ox-LDL/β2GPI 复合物水平升高，颈动脉粥样硬化程度更重，并且昼夜节律紊乱的原发性高血压患者相比正常的勺型血压患者 ox-LDL/β2GPI 复合物水平更高，提示 ox-LDL/β2GPI 复合物有可能作为一种新的评价原发性高血压患者心血管疾病风险的血清学标志物。

研究对象主要是原发性高血压患者且近期未接受降压药物治疗，因此本研究结果可能不适用于继发性高血压患者和长期接受降压药物治疗的原发性高血压患者。本研究还存在一定局限性：首先，本研究属于单中心研究，相比全国多中心研究缺乏普遍性；其次，本研究为回顾性研究，为了排除服用不同种类的降压药物对血压昼夜节律可能产生的影响，研究对象为近期未服用降压药物治疗的原发性高血压患者，结果可能不适用于服用降压药治疗的原发性高血压患者。

综上所述，本研究结果显示血压昼夜节律异常的原发性高血压患者炎症因子水平更高，颈动脉粥样硬化程度更重，血浆 ox-LDL/β2GPI 复合物水平更高；nSBP、hs-CRP、ox-LDL/β2GPI 复合物是原发性高血压患者颈部血管斑块形成的独立危险因素；进一步证实炎症反应在动脉粥样硬化性疾病发生、发展过程中的关键地位，提示抗炎治疗疗法的可行性，并提示血浆 ox-LDL/β2GPI 复合物作为原发性高血压患者并发心血管疾病风险的预测因子的可能性。

作者贡献：张娟提出主要研究目标，负责研究的构思与设计；吕露露负责研究的实施，撰写论文；祝万洁进行数据的收集与整理；肖明洋、李祎珂进行统计学处理，图、表的绘制与展示和论文的修订；张娟负责文章的质量控制与审查，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

吕露露 https://orcid.org/0009-0004-1020-0791

参考文献

[1] MILLS K T，STEFANESCU A，HE J. The global epidemiology of hypertension [J]. Nat Rev Nephrol，2020，16（4）：223-237. DOI：10.1038/s41581-019-0244-2.

[2] FARACI F M，SCHEER F A J L. Hypertension：causes and consequences of circadian rhythms in blood pressure [J]. Circ Res，2024，134（6）：810-832. DOI：10.1161/CIRCRESAHA.124.323515.

[3] 张翠萍，洪墨纳，吴祁红，等. 动脉粥样硬化性肾动脉狭窄患者 24 小时动态血压特征及靶器官损害相关研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志，2020，22（3）：228-231. DOI：10.3969/j.issn.1009-0126.2020.03.002.

[4] FOROUZANFAR M H，LIU P，ROTH G A，et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mmHg，1990-2015 [J]. JAMA，2017，317（2）：165-182. DOI：10.1001/jama.2016.19043.

[5] GUZIK T J，NOSALSKI R，MAFFIA P，et al. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension [J]. Nat Rev Cardiol，2024，21（6）：396-416. DOI：10.1038/s41569-023-00964-1.

[6] LIBBY P，RIDKER P M，HANSSON G K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. Nature，2011，473（7347）：317-325. DOI：10.1038/nature10146.

[7] WILLEIT P，TSCHIDERER L，ALLARA E，et al. Carotid intima-media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk：meta-analysis of 119 clinical trials involving 100 667 patients [J]. Circulation，2020，142（7）：621-642. DOI：10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046361.

[8] RIDKER P M，BHATT D L，PRADHAN A D，et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy：a collaborative analysis of three randomised trials [J]. Lancet，2023，401（10384）：1293-1301. DOI：10.1016/S0140-6736(23)00215-5.

[9] RIDKER P M，MACFADYEN J G，GLYNN R J，et al. Comparison of interleukin-6，C-reactive protein，and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice：secondary analyses from the cardiovascular inflammation reduction trial [J]. Eur Heart J，2020，41（31）：2952-2961. DOI：10.1093/eurheartj/ehaa160.

[10] HARTLEY A，HASKARD D，KHAMIS R. Oxidized LDL and



anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis - novel insights and future directions in diagnosis and therapy［J］. Trends Cardiovasc Med，2019，29（1）：22-26. DOI：10.1016/j.tcm.2018.05.010.

［11］LOPEZ L R，KOBAYASHI K，MATSUNAMI Y，et al. Immunogenic oxidized low-density lipoprotein/beta2-glycoprotein I complexes in the diagnostic management of atherosclerosis［J］. Clin Rev Allergy Immunol，2009，37（1）：12-19. DOI：10.1007/s12016-008-8096-8.

［12］BERGER J S，ROCKMAN C B，GUYER K E，et al. Proatherogenic oxidized low-density lipoprotein/β2-glycoprotein I complexes in arterial and venous disease［J］. J Immunol Res，2014，2014：234316. DOI：10.1155/2014/234316.

［13］VIRELLA G，ATCHLEY D，KOSKINEN S，et al. Proatherogenic and proinflammatory properties of immune complexes prepared with purified human oxLDL antibodies and human oxLDL［J］. Clin Immunol，2002，105（1）：81-92. DOI：10.1006/clim.2002.5269.

［14］中国高血压防治指南修订委员会，高血压联盟（中国，中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会，等. 中国高血压防治指南（2018 年修订版）［J］. 中国心血管杂志，2019，24（1）：24-56. DOI：10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.

［15］康花民，王晓春，李海涛. 高血压患者血压昼夜节律对颈动脉粥样硬化的影响［J］. 中国循证心血管医学杂志，2014，6（2）：184-186. DOI：10.3969/j.1674-4055.2014.02.18.

［16］中国高血压联盟《动态血压监测指南》委员会. 2020 中国动态血压监测指南［J］. 中国医学前沿杂志（电子版），2021，13（3）：34-51. DOI：10.12037/YXQY.2021.03-08.

［17］闫春秀. 原发性高血压患者血压变异性与炎症标志物及颈动脉粥样硬化程度的相关性分析［D］. 郑州：郑州大学，2021.

［18］YANG W Y，MELGAREJO J D，THIJS L，et al. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes［J］. JAMA，2019，322（5）：409-420. DOI：10.1001/jama.2019.9811.

［19］HERMIDA R C，CRESPO J J，DOMÍNGUEZ-SARDIÑA M，et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction：the hygia chronotherapy trial［J］. Eur Heart J，2020，41（48）：4565-4576. DOI：10.1093/eurheartj/ehz754.

［20］HERMIDA R C，MOJÓN A，HERMIDA-AYALA R G，et al. Extent of asleep blood pressure reduction by hypertension medications is ingestion-time dependent：systematic review and meta-analysis of published human trials［J］. Sleep Med Rev，2021，59：101454. DOI：10.1016/j.smrv.2021.101454.

［21］ZHAO P，XU P，WAN C M，et al. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension［J］. Cochrane Database Syst Rev，2011，2011（10）：CD004184. DOI：10.1002/14651858.CD004184.pub2.

［22］RIDKER P M，LEI L，LOUIE M J，et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among 13?970 contemporary high-risk patients with statin intolerance［J］. Circulation，2024，149（1）：28-35. DOI：10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066213.

［23］JAYEDI A，RAHIMI K，BAUTISTA L E，et al. Inflammation markers and risk of developing hypertension：a meta-analysis of cohort studies［J］. Heart，2019，105（9）：686-692. DOI：10.1136/heartjnl-2018-314216.

［24］GRECO T P，CONTI-KELLY A M，ANTHONY J R，et al. Oxidized-LDL/beta（2）-glycoprotein I complexes are associated with disease severity and increased risk for adverse outcomes in patients with acute coronary syndromes［J］. Am J Clin Pathol，2010，133（5）：737-743. DOI：10.1309/AJCP88WVRDRDFBAS.

［25］TEKTONIDOU M G. Cardiovascular disease risk in antiphospholipid syndrome：thrombo-inflammation and atherothrombosis［J］. J Autoimmun，2022，128：102813. DOI：10.1016/j.jaut.2022.102813.

（收稿日期：2024-08-12；修回日期：2024-11-29）

（本文编辑：康艳辉）